

## PCT COOPERATION TREATY

PCT

## NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner  
US Department of Commerce  
United States Patent and Trademark  
Office, PCT  
2011 South Clark Place Room  
CP2/5C24  
Arlington, VA 22202  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE  
in its capacity as elected Office

Date of mailing: 15 March 2001 (15.03.01)	
International application No.: PCT/JP00/06129	Applicant's or agent's file reference: P00-34
International filing date: 08 September 2000 (08.09.00)	Priority date: 09 September 1999 (09.09.99)
Applicant: MORITA, Shinichiro et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

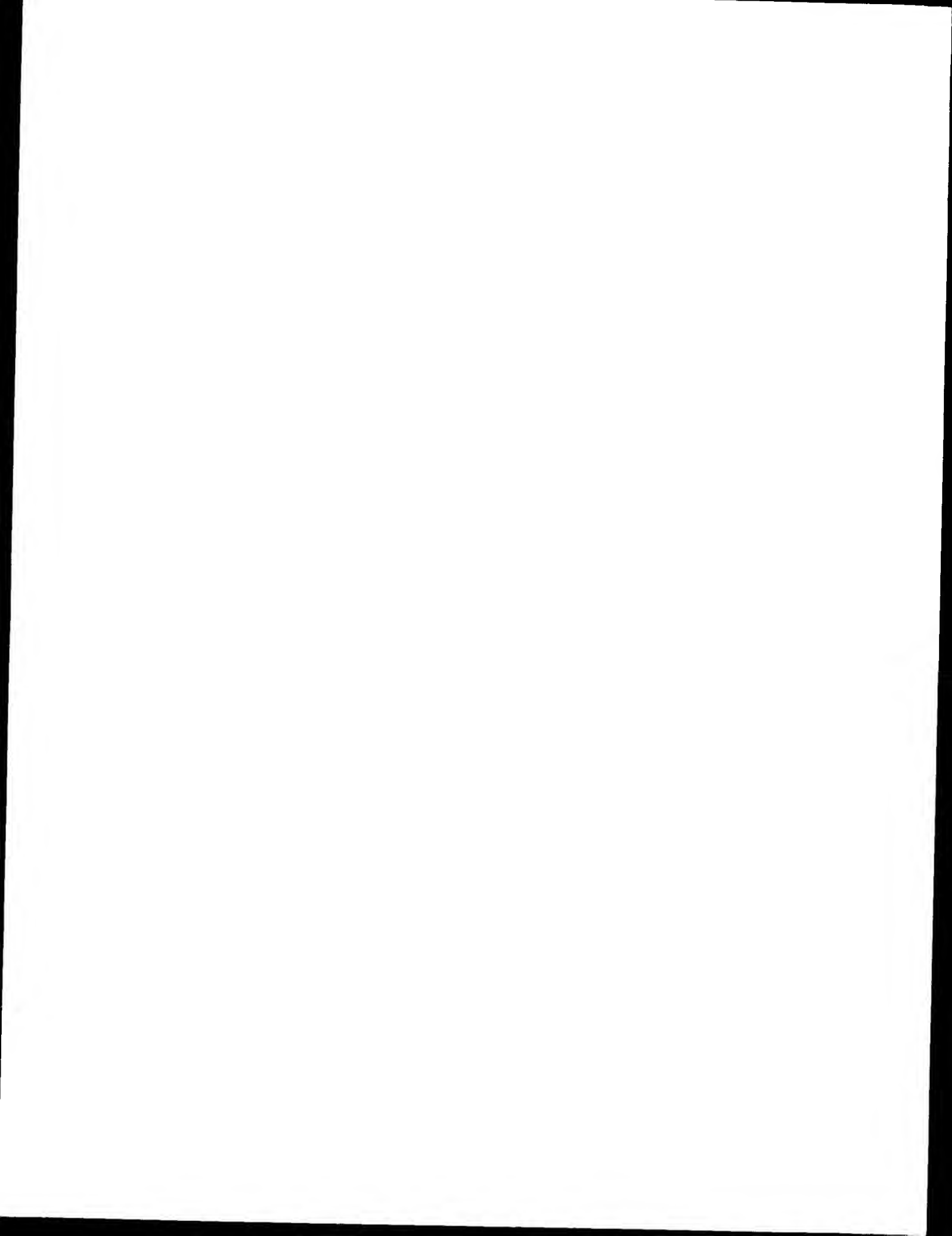
☒ in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:  
22 December 2000 (22.12.00)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:  
\_\_\_\_\_

2. The election ☒ was  
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

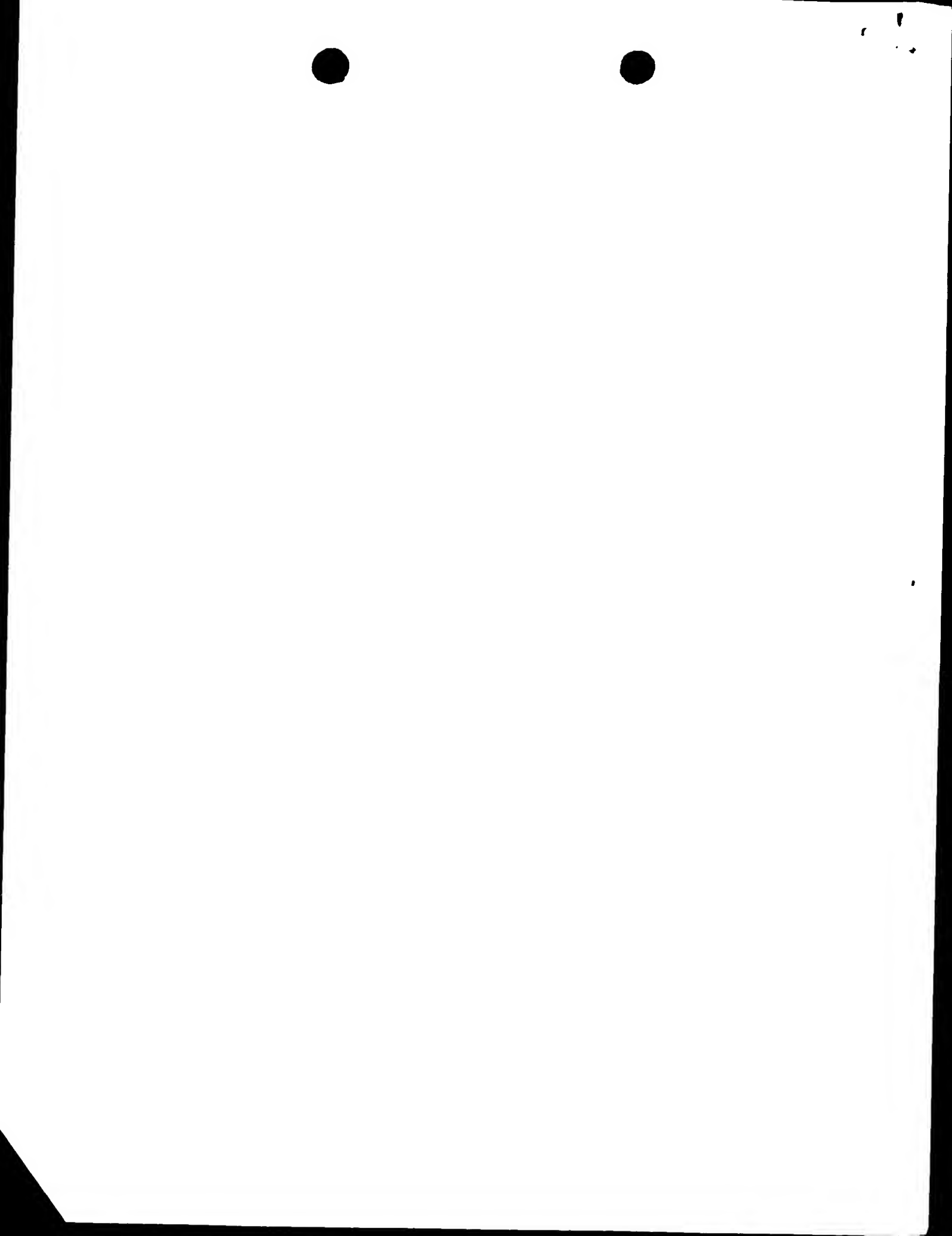
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer: J. Zahra Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---



**PCT REQUEST**

Original (for SUBMISSION) - printed on 04.03.2002 12:10:27 PM

<b>0</b>	<b>For receiving Office use only</b>	
<b>0-1</b>	International Application No.	
<b>0-2</b>	International Filing Date	
<b>0-3</b>	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
<b>0-4</b>	<b>Form - PCT/RO/101 PCT Request</b>	
<b>0-4-1</b>	Prepared using	<b>PCT-EASY Version 2.91 (updated 01.01.2001)</b>
<b>0-5</b>	<b>Petition</b> The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
<b>0-6</b>	<b>Receiving Office (specified by the applicant)</b>	<b>Japanese Patent Office (RO/JP)</b>
<b>0-7</b>	<b>Applicant's or agent's file reference</b>	<b>P00-34</b>
<b>I</b>	<b>Title of invention</b>	<b>MATRIX FOR REGENERATING CARDIOVASCULAR TISSUE AND METHOD FOR REGENERATING CARDIOVASCULAR TISSUE</b>
<b>II</b>	<b>Applicant</b>	
<b>II-1</b>	This person is:	<b>applicant only</b>
<b>II-2</b>	Applicant for	<b>all designated States except US</b>
<b>II-4</b>	Name	<b>GUNZE LIMITED</b>
<b>II-5</b>	Address:	<b>1, Zeze, Aono-cho, Ayabe-shi, Kyoto 623-0011 Japan</b>
<b>II-6</b>	State of nationality	<b>JP</b>
<b>II-7</b>	State of residence	<b>JP</b>
<b>III-1</b>	<b>Applicant and/or inventor</b>	
<b>III-1-1</b>	This person is:	<b>applicant only</b>
<b>III-1-2</b>	Applicant for	<b>all designated States except US</b>
<b>III-1-4</b>	Name	<b>TOKYO WOMEN'S MEDICAL UNIVERSITY</b>
<b>III-1-5</b>	Address:	<b>8-1, Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162-0054 Japan</b>
<b>III-1-6</b>	State of nationality	<b>JP</b>
<b>III-1-7</b>	State of residence	<b>JP</b>



## PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION) - printed on 04.03.2002 12:10:27 PM

III-2	<b>Applicant and/or inventor</b>	<b>applicant and inventor</b> <b>US only</b> <b>MORITA, Shinichiro</b> <b>c/o Research &amp; Development</b> <b>of GUNZE LIMITED</b> <b>1, Ishiburo, Inokura Shinmachi,</b> <b>Ayabe-shi, Kyoto 623-0051</b> <b>Japan</b> <b>JP</b> <b>JP</b>
III-2-1	This person is:	
III-2-2	Applicant for	
III-2-4	Name (LAST, First)	
III-2-5	Address:	
III-2-6	State of nationality	
III-2-7	State of residence	
III-3	<b>Applicant and/or inventor</b>	<b>applicant and inventor</b> <b>US only</b> <b>SHIN'OKA, Toshiharu</b> <b>c/o TOKYO WOMEN'S MEDICAL UNIVERSITY,</b> <b>8-1, Kawada-cho,</b> <b>Shinjuku-ku, Tokyo 162-0054</b> <b>Japan</b> <b>JP</b> <b>JP</b>
III-3-1	This person is:	
III-3-2	Applicant for	
III-3-4	Name (LAST, First)	
III-3-5	Address:	
III-3-6	State of nationality	
III-3-7	State of residence	
III-4	<b>Applicant and/or inventor</b>	<b>applicant and inventor</b> <b>US only</b> <b>IMAI, Yasuharu</b> <b>c/o TOKYO WOMEN'S MEDICAL UNIVERSITY,</b> <b>8-1, Kawada-cho,</b> <b>Shinjuku-ku, Tokyo 162-0054</b> <b>Japan</b> <b>JP</b> <b>JP</b>
III-4-1	This person is:	
III-4-2	Applicant for	
III-4-4	Name (LAST, First)	
III-4-5	Address:	
III-4-6	State of nationality	
III-4-7	State of residence	
IV-1	<b>Agent or common representative; or</b> <b>address for correspondence</b> The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	<b>agent</b>  <b>SAEGUSA, Eiji</b> <b>Kitahama TNK Building,</b> <b>1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku,</b> <b>Osaka-shi, Osaka 541-0045</b> <b>Japan</b> <b>06-6203-0941</b> <b>06-6222-1068</b> <b>saegusa@po.sphere.ne.jp</b>
IV-1-1	Name (LAST, First)	
IV-1-2	Address:	
IV-1-3	Telephone No.	
IV-1-4	Facsimile No.	
IV-1-5	e-mail	



## PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION) - printed on 04.03.2002 12:10:27 PM

IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	KAKEHI, Hiromichi; OHARA, Takeshi
V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	<p>AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT</p> <p>EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT</p> <p>EP: AT BE CH&amp;LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT</p> <p>OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT</p>
V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	<p>AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&amp;LI CN CR CU CZ DE DK DM DZ EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS KE KG KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZW</p>
V-5	Precautionary Designation Statement  In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-6 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.	
V-6	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	09 September 1999 (09.09.1999)
VI-1-2	Number	1999-255803
VI-1-3	Country	JP





## PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION) - printed on 04.03.2002 12:10:27 PM

VI-2	<b>Priority document request</b> The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	<b>VI-1</b>	
VII-1	<b>International Searching Authority Chosen</b>	<b>Japanese Patent Office (JPO) (ISA/JP)</b>	
VIII	<b>Check list</b>	number of sheets	electronic file(s) attached
VIII-1	Request	5	-
VIII-2	Description	6	-
VIII-3	Claims	1	-
VIII-4	Abstract	1	p00-34.txt
VIII-5	Drawings	2	-
VIII-7	TOTAL	15	
	<b>Accompanying items</b>	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
VIII-8	Fee calculation sheet	✓	-
VIII-10	Copy of general power of attorney	✓	-
VIII-16	PCT-EASY diskette	-	diskette
VIII-18	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
VIII-19	Language of filling of the international application	Japanese	
IX-1	Signature of applicant or agent		
IX-1-1	Name (LAST, First)	SAEGUSA, Eiichi	Seal
IX-2	Signature of applicant or agent		
IX-2-1	Name (LAST, First)	KAKEHI, Hiromichi	Seal
IX-3	Signature of applicant or agent		
IX-3-1	Name (LAST, First)	OHARA, Takeshi	Seal

## FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/JP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

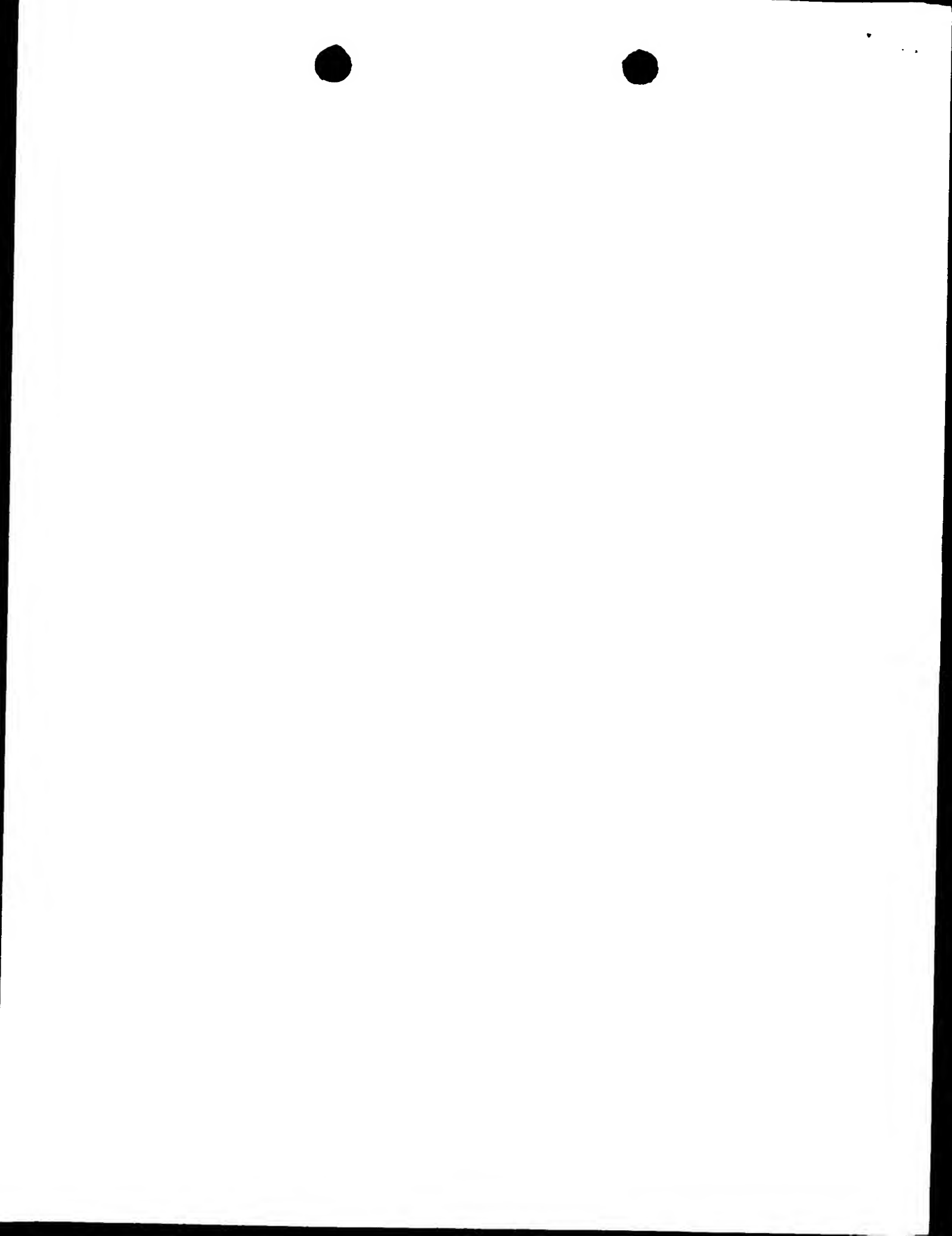


**PCT REQUEST**

Original (for SUBMISSION) - printed on 04.03.2002 12:10:27 PM

**FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY**

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	---	--



## PATENT COOPERATION TREATY

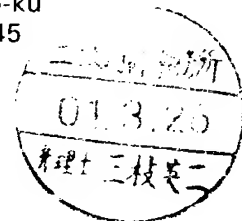
PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE  
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL  
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

SAEGUSA, Eiji  
Kitahama TNK Building  
1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku  
Osaka-shi, Osaka 541-0045  
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 15 March 2001 (15.03.01)		
Applicant's or agent's file reference P00-34		IMPORTANT NOTICE
International application No. PCT/JP00/06129	International filing date (day/month/year) 08 September 2000 (08.09.00)	
		Priority date (day/month/year) 09 September 1999 (09.09.99)
Applicant GUNZE LIMITED et al		

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:

AU, KR, US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

AE, AG, AL, AM, AP, AT, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EA, EE, EP, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OA, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA,  
The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 15 March 2001 (15.03.01) under No. WO 01/17572

**REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)**

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a **demand for international preliminary examination** must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

**REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))**

If the applicant wishes to proceed with the international application in the **national phase**, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer  J. Zahra
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338.83.38



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06129

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> A61L 27/48, 27/56, 27/58, C12N 5/06, 5/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> A61L 27/00-27/60, 33/00-33/18, C12N 5/00-5/28, 11/00-11/18

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), WPI (DIALOG)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP, 277678, A1 (Stichting Science Park Groningen), 10 August, 1988 (10.08.88), entire description, especially, Claims 1, 2, 6; Column 1; lines 1 to 4; the same column, line 45 to Column 2; line 52; examples 1 to 3, (Example I-III) & JP, 63-272355, A & AU, 8810376, A & NL, 8700113, E & NO, 8800193, A & DK, 8800209, A & FI, 8800147, A	1-6
Y	WO, 96/38188, A1 (Massachusetts Institute of Technology), 05 December, 1996 (05.12.96), entire description, especially, Claims 1, 3, 5; page 7; line 1 to page 8; line 24 & JP, 11-506364, A & US, 5766584, A & EP, 850073, A1 & AU, 9662928, A	1-6
Y	JP, 10-234844, A (Gunze Limited), 08 September, 1998 (08.09.98), entire description, especially, Claims 1, 2, 6; Column 2; lines 27 to 37; Column 3; lines 23 to 31; example 1 (Family: none)	1-6



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

- later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
15 November, 2000 (15.11.00)Date of mailing of the international search report  
28 November, 2000 (28.11.00)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.





# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06129

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP, 734736, A1 (Toyo Boseki K.K.), 02 October, 1996 (02.10.96), entire description, especially, page 5; lines 38 to 44; example, (Examples) & JP, 8-266613, A & CA, 2173508, A & US, 5723010, A & US, 5876451, A	1-5
A	JP, 5-269196, A (Jinkou Kekkan Gijutsu Kenkyu Center K.K.), 19 October, 1993 (19.10.93), entire description (Family: none)	1-6
A	JP, 5-76588, A (Jinkou Kekkan Gijutsu Kenkyu Center K.K.), 30 March, 1993 (30.03.93), entire description (Family: none)	1-6
A	WO, 84/00302, A1 (Rijk-Suniversiteit te Groningen), 02 February, 1984 (02.02.84), entire description & JP, 59-501300, A & EP, 118458, A1 & NL, 8202893, A & AU, 8317100, A & NO, 8401008, A & BR, 8307439, A & BR, 8307440, A & FI, 8401050, A & DK, 8401067, A & US, 4661530, A & DE, 3374116, G	1-6



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06129

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 7-11  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
They pertain to methods for treatment of the human body by surgery or therapy.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐  
☐

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
No protest accompanied the payment of additional search fees.



(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2001年3月15日 (15.03.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/17572 A1

(51) 国際特許分類: A61L 27/48,  
27/56, 27/58, C12N 5/06, 5/08

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/06129

(22) 国際出願日: 2000年9月8日 (08.09.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願平11/255803 1999年9月9日 (09.09.1999) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): グンゼ株式会社 (GUNZE LIMITED) [JP/JP]; 〒623-0011 京都府綾部市青野町膳所1番地 Kyoto (JP). 学校法人東京女子医科大学 (TOKYO WOMEN'S MEDICAL UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒162-0054 東京都新宿区河田町8番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 森田真一郎 (MORITA, Shinichiro) [JP/JP]; 〒623-0051 京都府綾部市井倉新町石風呂1番地 グンゼ株式会社 研究開発部内

Kyoto (JP). 新岡俊治 (SHIN'OKA, Toshiharu) [JP/JP]. 今井康晴 (IMAI, Yasuharu) [JP/JP]; 〒162-0054 東京都新宿区河田町8番1号 学校法人東京女子医科大学内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 三枝英二, 外 (SAEGUSA, Eiji et al.); 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町1-7-1 北浜TNKビル Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

[続葉有]

(54) Title: MATERIALS FOR CULTURING CARDIOVASCULAR TISSUES AND METHOD OF TISSUTE REGENERATION

(54) 発明の名称: 心血管系組織培養用基材および組織再生法



(57) Abstract: Materials for culturing cardiovascular tissues wherein a foamed matter made of a bioabsorbable material is reinforced with a reinforcing member made of a bioabsorbable material.

[続葉有]

WO 01/17572 A1



国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)  
[PCT18条、PCT規則43、44]

出願人又は代理人 の書類記号 P 0 0 - 3 4	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220)及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/J P 0 0 / 0 6 1 2 9	国際出願日 (日.月.年) 0 8 . 0 9 . 0 0	優先日 (日.月.年) 0 9 . 0 9 . 9 9
出願人(氏名又は名称) グンゼ株式会社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。  
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 4 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☒ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 1 図とする。 ☒ 出願人が示したとおりである。

☐ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。





## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 7-11 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、

人の身体の手術又は治療による処置方法に該当する。

2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

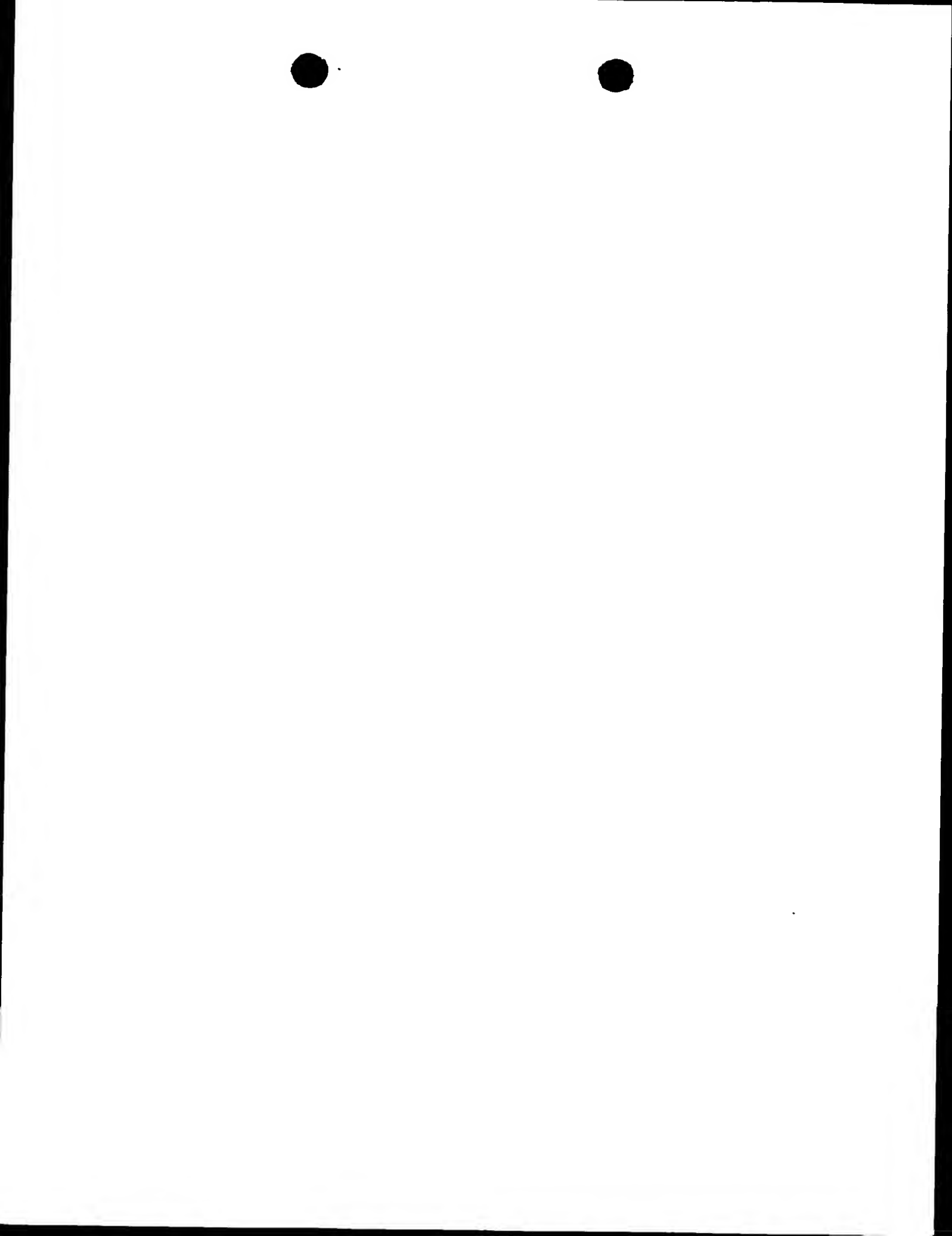
## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。



## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61L 27/48, 27/56, 27/58, C12N 5/06, 5/08

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61L 27/00-27/60, 33/00-33/18, C12N 5/00-5/28, 11/00-11/18

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA(STN), REGISTRY(STN), MEDLINE(STN), WPI(DIALOG)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	EP, 277678, A1 (Stichting Science Park Groningen), 10. 8 月. 1988 (10. 08. 88), 明細書全体の記載、特に、請 求項1, 2, 6, 第1欄, 第1-4行, 同欄, 第45行-第2欄, 第52 行, 実施例1-3 (Example I-III) & JP, 63-272355, A & AU, 8810376, A & NL, 8700113, E & NO, 8800193, A & DK, 8800209, A & FI, 8800147, A	1-6
Y	WO, 96/38188, A1 (Massachusetts Institute of Technology), 5. 12月. 1996 (05. 12. 96), 明細書全体の記載、	1-6

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

15. 11. 00

国際調査報告の発送日

28.11.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

高原 慎太郎



4C

9053

電話番号 03-3581-1101 内線 3452



C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	特に、請求項 1, 3, 5, 第 7 頁, 第 1 行—第 8 頁, 第 24 行 & JP, 11-506364, A & US, 5766584, A & EP, 850073, A1 & AU, 9662928, A	
Y	JP, 10-234844, A (グンゼ株式会社), 8. 9 月. 1998 (08. 09. 98), 明細書全体の記載、特に、請求項 1, 2, 6, 第 2 欄, 第 27—37 行, 第 3 欄, 第 23—31 行, 実施例 1 (ファミリーなし)	1-6
Y	EP, 734736, A1 (Toyo Boseki K.K.), 2. 10 月. 1996 (02. 10. 96), 明細書全体の記載、特に、第 5 頁, 第 38—44 行, 実施例 (Examples) & JP, 8-266613, A & CA, 2173508, A & US, 5723010, A & US, 5876451, A	1-5
A	JP, 5-269196, A (株式会社人工血管技術研究センター), 19. 10 月. 1993 (19. 10. 93), 明細書全体の記載 (ファミリーなし)	1-6
A	JP, 5-76588, A (株式会社人工血管技術研究センター), 30. 3 月. 1993 (30. 03. 93), 明細書全体の記載 (ファミリーなし)	1-6
A	WO, 84/00302, A1 (Rijk-Suniversiteit te Groningen), 2. 2 月. 1984 (02. 02. 84), 明細書全体の記載 & JP, 59-501300, A & EP, 118458, A1 & NL, 8202893, A & AU, 8317100, A & NO, 8401008, A & BR, 8307439, A & BR, 8307440, A & FI, 8401050, A & DK, 8401067, A & US, 4661530, A & DE, 3374116, G	1-6



67  
Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

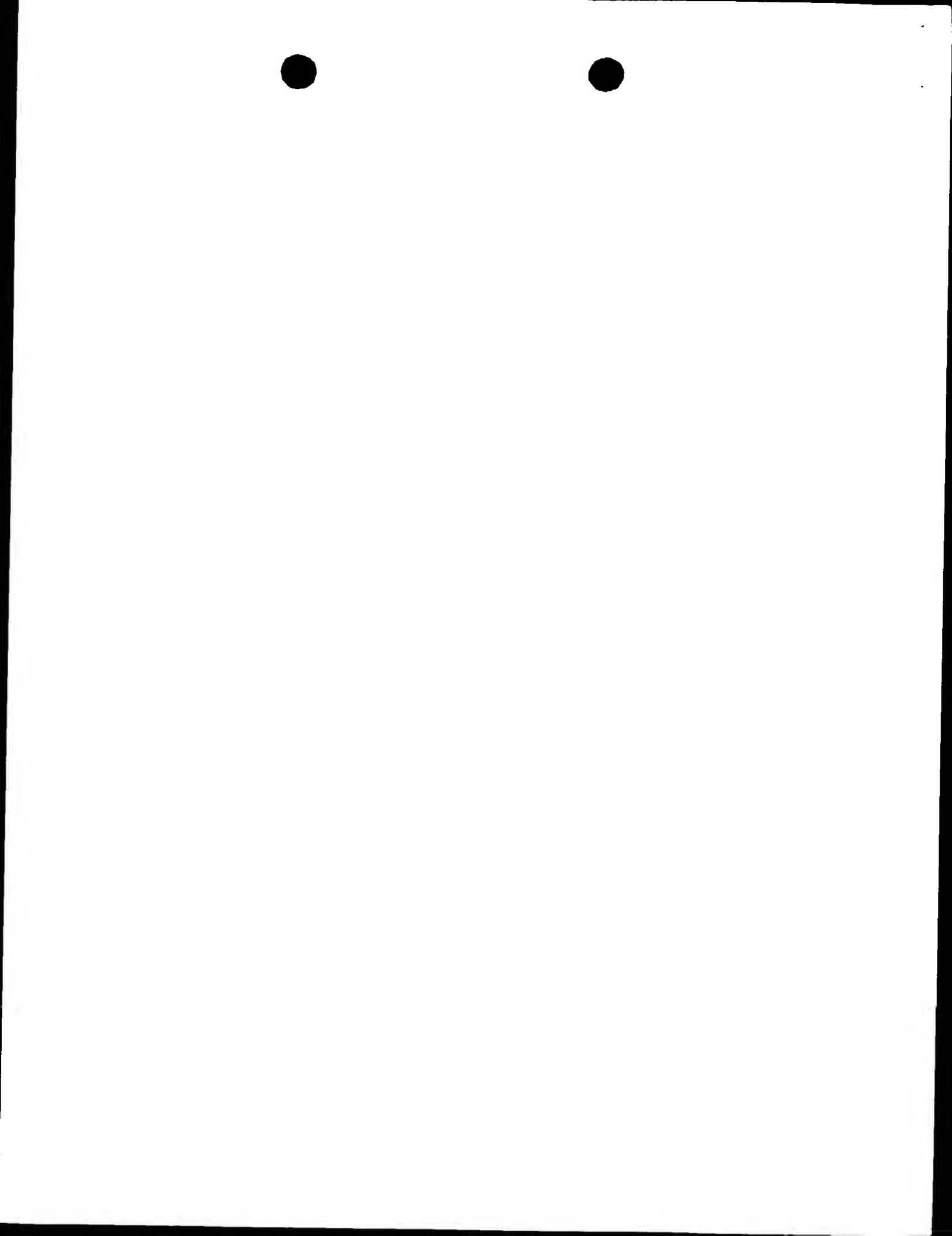
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference P00-34	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP00/06129	International filing date ( <i>day month year</i> ) 08 September 2000 (08.09.00)	Priority date ( <i>day month year</i> ) 09 September 1999 (09.09.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61L 27/48, 27/56, 27/58, C12N 5/06, 5/08		
Applicant GUNZE LIMITED		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>9</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of _____ sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability: citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 22 December 2000 (22.12.00)	Date of completion of this report 04 July 2001 (04.07.2001)
Name and mailing address of the IPEA JP	Authorized officer
Facsimile No	Telephone No





# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No  
PCT/JP00/06129

## I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application: \*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the claims:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.  
 These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)) \*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17)

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report



# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/06129

## III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 7-11

because. See supplemental sheet for continuation of Box III. 1.

☐ the said international application, or the said claims Nos. \_\_\_\_\_  
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. \_\_\_\_\_  
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so inadequately supported  
by the description that no meaningful opinion could be formed

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 7-11

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions.

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International Application No.  
PCT/J 00/06129

**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III. 1.

Claims 7 to 11 are equivalent to methods for treatment  
of the human body by therapy or surgery.



# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International Application No.

PCT/JP00/06129

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

### 1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-6	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-6	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-6	YES
	Claims		NO

### 2. Citations and explanations

#### Cited Documents

- Document 1: EP, 277678, A1 (Stitching Science Park Groningen), August 10, 1988 (10.08.88)
- Document 2: WO, 96/38188, A1 (Massachusetts Institute of Technology), December 5, 1996 (05.12.96)
- Document 3: JP, 10-234844, A (Gunze Limited), September 8, 1998 (08.09.98)
- Document 4: EP, 734736, A1 (Toyo Boseki K.K.), October 2, 1996 (02.10.96)
- Document 5(\*): JP, 6-292716, A (Yoshihiko Shimizu), October 21, 1994 (21.10.94)
- Document 6(\*): JP, 3-23864, A (Gunze Limited), January 31, 1991 (31.01.91)
- Document 7(\*): JP, 1-230366, A (Terumo Corp.), September 13, 1989 (13.09.89)
- Document 8(\*): EP, 274898, A2 (Ethicon Inc.), July 20, 1988 (20.07.88)
- Document 9(\*): WO, 96/08213, A1 (Advanced Tissue Sciences. Inc.), March 21, 1996 (21.03.96)
- Document 10(\*): WO, 96/40175, A1 (Advanced Tissue Sciences. Inc.), December 19, 1996 (19.12.96)

(Note: Documents 5(\*) to 10(\*) are not indicated in the





international search report and are newly cited documents.)

#### Explanation

##### 1. Concerning Novelty

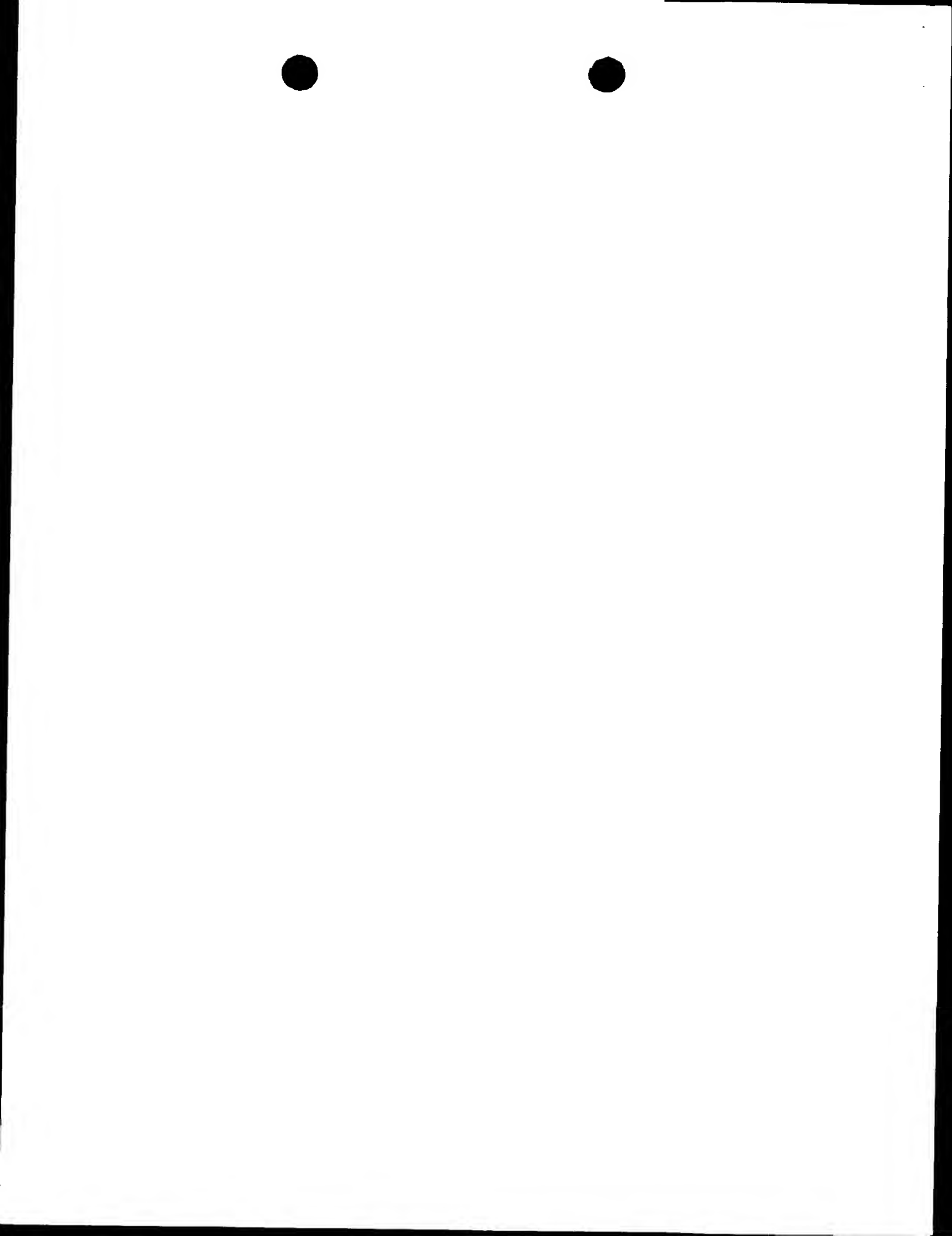
The invention set forth in Claims 1 to 6 is not disclosed in any of the documents listed above and is, therefore, considered to be novel.

The special technical feature of the invention set forth in Claims 1 to 6 is considered to be the feature wherein a material which comprises a foam made of a bioabsorbable material that has been reinforced using a reinforcing material comprising a bioabsorbable material is intended for *in vivo* transplantation after *in vitro* cell dissemination processing, thus producing a base medium (support medium) for culturing cardiovascular tissues (hereinafter this base medium is sometimes referred to as "a specific base medium for the regeneration of cardiovascular tissue"). This base medium is not explicitly disclosed in any of the documents cited.

##### 2. Concerning Inventive Step

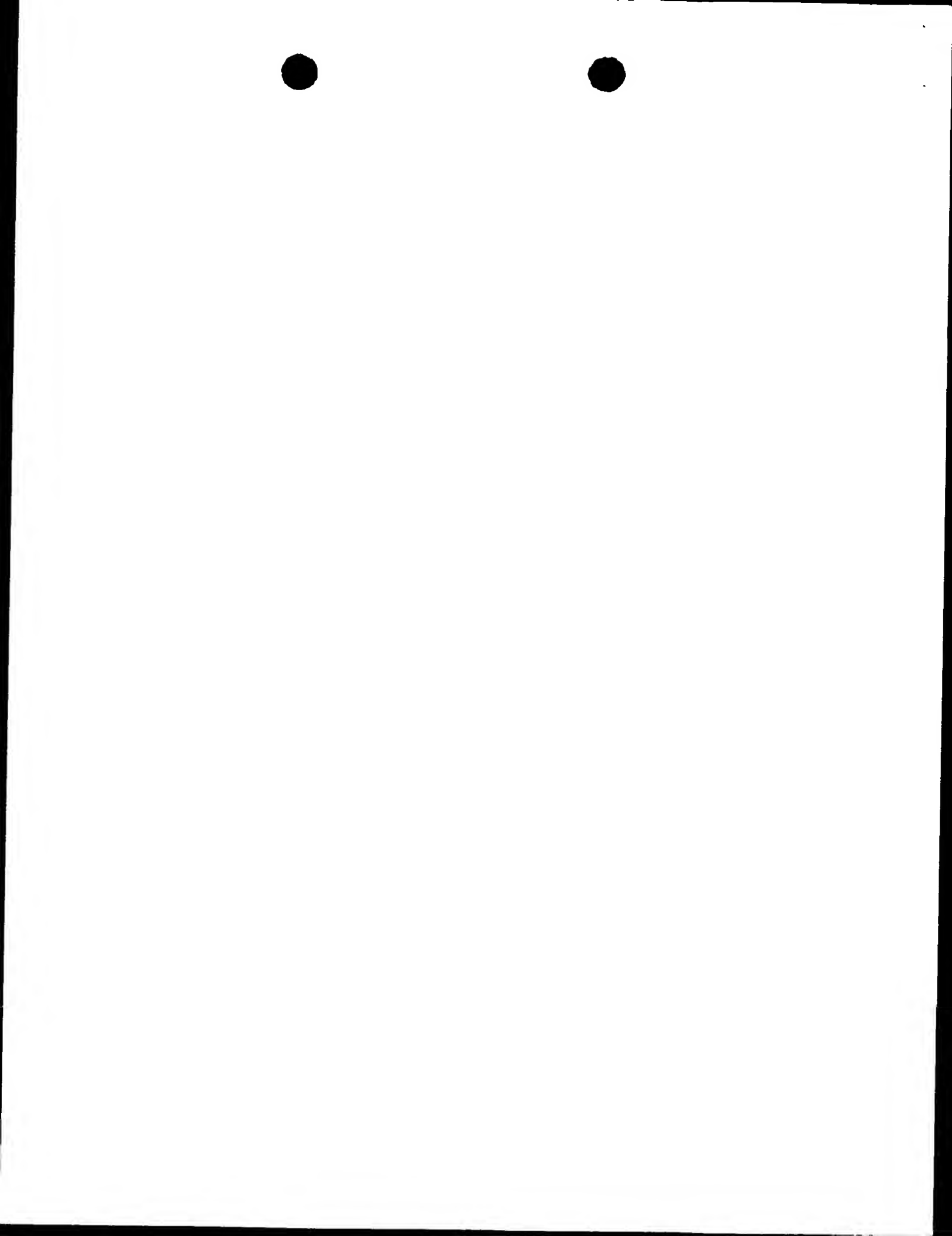
The invention set forth in Claims 1 to 6 does not involve an inventive step in the light of Documents 1 to 10 cited above.

As discussed in Point 1 above, no example is given in the documents above of said specific base medium for the regeneration of cardiovascular tissue. However, Documents 1 and 5 to 8 explicitly disclose the feature wherein a material comprising a porous bioabsorbable polymer that is reinforced using a bioabsorbable polymer having a desired shape such as a fiber, a sheet or an unwoven cloth, is used as a tissue transplantation graft, for example in blood vessels, as well as a scaffold (base medium) in tissue regeneration/reconstruction (see the disclosures in



Document 3 which indicates that since a foam of a biodegradable polymer such as a lactic acid-caprolacton copolymer has a suitable strength, elasticity and favourable cell maintenance, it can be used as a support medium in which cells (in particular, prior to the process of transplantation into a living body) are disseminated and see the disclosures in Document 4 with respect to the feature wherein, in order to improve the strength of a medical material for use in internal transplantation such as in artificial blood vessels, said material is reinforced with a bioabsorbable polymer in an appropriate form.)

The graft (scaffold for regeneration/reconstruction) disclosed in Documents 1 and 5 to 8 undergoes *in vivo* transplantation without an *in vitro* cell dissemination process. However, in the light of the disclosures made in these documents, the feature wherein after said *in vivo* transplantation, the pores of said base medium are penetrated with cells derived from a host having a reconstruction function (such as a fibroblast) and once those cells have reproduced, tissue such as that in blood vessels is regenerated/reconstructed, would be common practice to a person skilled in the art (see, in particular, the disclosures made in Document 5, page 2, column 2, lines 8 to 11; Document 5, page 5, column 7, line 9 to same page, column 8, line 5; Document 6, page 2, upper left column, lines 13 to 19; Document 6, page 3, upper left column, lines 5 to 7; Document 7, page 2, upper left column, lines 7 to 11; same page, upper right column, last line to same page lower left column, line 5; Examples 1 to 3). Moreover, leaving aside the *in vitro* pre-treatment of the scaffold, the penetration and graft survival of the scaffold pore section of the host-derived cells (cells having a tissue reconstruction function, such as fibroblasts) still remains an important process in in



vivo tissue regeneration.

The disclosures made in Documents 2, 9 and 10 show that in the stage prior to in vivo transplantation, it is common practice for a person skilled in the art to disseminate cells such as fibroblasts or endothelial cells in a scaffold comprising a biodegradable polymer and thereafter it is used in the regeneration of damaged tissue in, for example, blood vessels and cardiac valves. The same documents also disclose the useful effect wherein several types of growth factors and regulatory factors necessary to sustain cell proliferation are provided to the scaffolding through in vitro cell dissemination, and thereafter the ability of the graft to adhere to the host cells is improved through in vivo transplantation (See, for example, the disclosures in Document 9, page 5, lines 14 to 29; Document 9, page 7, line 32 to page 8, line 21; Document 10, page 5, line 34 to page 6, line 22).

Consequently, the grafts disclosed in Documents 1 and 5 to 8 combine the porous bioabsorbable polymer and a reinforcing bioabsorbable polymer appropriately, thus the effect of promoting the integration of the host cells into the graft (scaffolding) can be expected and it would fall within the creative ability of a person skilled in the art to use it as a "base medium for cultivating cardiovascular tissue" with the intention of disseminating the cells in vitro.

Furthermore, the description of the present application merely indicates that a reinforced base material is better than a non-reinforced base material as the effect provided by the features disclosed in Claims 1 to 6 of the present application and it is not considered that deriving this effect from the inventions disclosed in Documents 1 to 10 would pose any difficulty.

### 3. Concerning Industrial Applicability



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No  
PCT/JP00/06129

The fact that the invention set forth in Claims 1 to 6 is industrially applicable is reflected in Documents 1 to 10, which disclose similar features.





REC'D 20 JUL 2001

WIPO

PCT

PCT

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)  
[PCT36条及びPCT規則70]

出願人又は代理人 の書類記号 P 0 0 - 3 4	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/ IPEA/416)を参照すること。	
国際出願番号 PCT/J P 0 0 / 0 6 1 2 9	国際出願日 (日.月.年) 0 8 . 0 9 . 0 0	優先日 (日.月.年) 0 9 . 0 9 . 9 9
国際特許分類 (IPC) Int. Cl <sup>7</sup> A61L 27/48, 27/56, 27/58, C12N 5/06, 5/08		
出願人 (氏名又は名称) グンゼ株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT36条)の規定に従い送付する。

2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 5 ページからなる。

☐ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。  
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)  
この附属書類は、全部で ページである。

3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。

I ☒ 国際予備審査報告の基礎

II ☐ 優先権

III ☒ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成

IV ☐ 発明の単一性の欠如

V ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明

VI ☐ ある種の引用文献

VII ☐ 国際出願の不備

VIII ☐ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 2 2 . 1 2 . 0 0	国際予備審査報告を作成した日 0 4 . 0 7 . 0 1	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/J P) 郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5 東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号	特許庁審査官 (権限のある職員) 高原 慎太郎	4 C 9 0 5 3
電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 5 2		

様式PCT/IPEA/409 (表紙) (1998年7月)



## I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に  
応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。  
PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 出願時に提出されたもの  
請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの  
請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 出願時に提出されたもの  
図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である \_\_\_\_\_ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語  
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語  
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表  
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった  
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項  
☐ 図面 図面の第 \_\_\_\_\_ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)



Ⅲ. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不成

1. 次に、次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

- ☐ 国際出願全体
- ☒ 請求の範囲 7-11

理由： 人間の身体の手術又は治療による処置方法に該当するものである。

- ☐ この国際出願又は請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、国際予備審査をすることを要しない  
次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

- ☐ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 \_\_\_\_\_ の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

- ☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲 \_\_\_\_\_ が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

- ☒ 請求の範囲 7-11 について、国際調査報告が作成されていない。

2. ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表が実施細則の附属書C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を満たしていないので、有効な国際予備審査をすることができない。

- ☐ 書面による配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。
- ☐ フレキシブルディスクによる配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。



## V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

## 1. 見解

新規性(N)

請求の範囲

1-6

有

請求の範囲

無

進歩性(IS)

請求の範囲

有

請求の範囲

1-6

無

産業上の利用可能性(IA)

請求の範囲

1-6

有

請求の範囲

無

## 2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

## &lt;引用文献一覧&gt;

1. EP 277678 A1 (Stichting Science Park Groningen), 10. 8月. 1988 (10.08.88)
2. WO 96/38188 A1 (Massachusetts Institute of Technology), 5. 12月. 1996 (05.12.96)
3. JP 10-234844 A (ゲンゼ株式会社), 8. 9月. 1998 (08.09.98)
4. EP 734736 A1 (Toyo Boseki K.K.), 2. 10月. 1996 (02.10.96)
- 5.<sup>(1)</sup> JP 6-292716 A (清水慶彦), 21. 10月. 1994 (21.10.94)
- 6.<sup>(2)</sup> JP 3-23864 A (ゲンゼ株式会社), 31. 1月. 1991 (31.01.91)
- 7.<sup>(3)</sup> JP 1-230366 A (テルモ株式会社), 13. 9月. 1989 (13.09.89)
- 8.<sup>(4)</sup> EP 274898 A2 (Ethicon Inc.), 20. 7月. 1988 (20.07.88)
- 9.<sup>(5)</sup> WO 96/08213 A1 (Advanced Tissue Sciences. Inc.), 21. 3月. 1996 (21.03.96)
- 10.<sup>(6)</sup> WO 96/40175 A1 (Advanced Tissue Sciences. Inc.), 19. 12月. 1996 (19.12.96)

(注: 引用文献 5.<sup>(1)</sup>-10.<sup>(6)</sup>は国際調査報告においては指摘のなかった、新たな引用文献である。)

## &lt;説明&gt;

## 1. 新規性について

請求の範囲1-6に記載された発明は、いずれの引用文献にも記載されておらず新規性を有するものと認められる。

請求の範囲1-6に記載された発明の技術的特徴は、生体吸収性材料からなる発泡体を生体吸収性材料からなる補強材によって強化した材料を、in vitroでの細胞播種処理の後にin vivo移植に供することが企図されている、心血管系組織培養用の基材(支持体)となす(以下、この基材を「特定の心血管系組織培養用基材」ということがある。)点にあると認められるが、かかる基材はいずれの引用文献にも具体的には示されていない。





補充欄 (いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること)

## 第 V 欄の続き

2. 進歩性について

請求の範囲1-6に記載された発明は、引用文献1乃至10から進歩性を有しないと認められる。

上記1. で述べたとおり、当該特定の心血管系組織培養用基材の例はいずれの文献にも記載されていないが、文献1, 5-8には、多孔性の生体吸収性高分子を繊維状、シート状、不織布状等所望の形状の生体吸収性高分子で補強してなる材料を血管等の組織移植片ないし組織再生・修復用足場(基材)として用いることが具体的に示されている(なお、乳酸-カプロラクトン共重合体等の生分解性高分子の発泡体が、適度な強度及び弾性並びに良好な細胞保持性を有するがゆえに、(特に体内移植前に)細胞が播種される支持体として有用である点は文献3の記載を、また、人工血管等の体内移植用医療材料の強度を向上させるために、該材料を適宜の形状の生体吸収性高分子で補強する点については文献4の記載をも参照のこと。)

文献1, 5-8に記載の移植片(再生・修復用足場)はin vitroでの細胞播種を経ずしてin vivo移植されるものではあるが、該文献の記載からして、該in vivo移植後、かかる基材の細孔に、修復機能を有する、宿主由来の細胞(繊維芽細胞等)が侵入し、かかる細胞の増殖を経て血管等の組織が再生・修復されることは、当業界の技術常識といえるのであって(特に、文献5第2頁第2欄第8-11行, 同第5頁第7欄第9行-同頁第8欄第5行, 文献6第2頁左上欄第13-19行, 同第3頁左上欄第5-7行, 文献7第2頁左上欄第7-11行, 同頁右上欄最下行-同頁左下欄第5行, 試験例1-3の記載等を参照のこと)、足場に対するin vitro前処理の如何を問わず、宿主由来の細胞(特に繊維芽細胞等の組織修復機能を有する細胞)の足場細孔部への侵入・生着がin vivoにおける組織再生上重要なプロセスであることには変わるところがないものと認められる。

さらに、文献2, 9, 10の記載をみるに、in vivo移植の前段階において、生分解性高分子等からなる足場に繊維芽細胞・内皮細胞等の細胞を播種し、しかる後に、血管、心臓弁等の損傷組織の再生に利用することは、当業界において広く用いられている技術的手段と認められ、同文献には、かかるin vitro細胞播種により、細胞増殖に有用な種々の増殖因子、調節因子等が足場に供給される、あるいは、その後のin vivo移植により、宿主細胞と移植片との生着が高まる等の有利な効果を奏する旨の教示がなされている(例えば、文献9第5頁第14-29行, 同第7頁第32行-第8頁第21行, 文献10第5頁第34行-第6頁第22行の記載等を参照)。

してみれば、文献1, 5-8に記載の移植片について、該文献に開示された多孔質生体吸収性高分子及び補強用生体吸収性高分子を適宜組み合わせつつ、移植片(足場)への宿主細胞の生着促進等の効果の発現を期待して、in vitroでの細胞播種が施されることが企図されているところの「心血管系組織培養用基材」として利用することは、当業者であれば通常の創作能力を発揮することによりなし得た事項と認められる。

また、本願明細書においては、本願請求の範囲1乃至6に記載された構成をとることにより奏される効果として、補強された基材が非補強型の基材に比して有利であることが具体的に開示されているにすぎないのであって、かかる効果を、文献1乃至10に記載の発明からは予測し難い格別のものであるとすることはできない。

3. 産業上の利用可能性について

請求の範囲1乃至6に記載された発明が産業上利用可能であることは、類似の技術を開示する引用文献1乃至10にも示されているとおりである。



(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2001年3月15日 (15.03.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/17572 A1

(51) 国際特許分類:  
27/56, 27/58, C12N 5/06, 5/08

A61L 27/48,

Kyoto (JP). 新岡俊治 (SHIN'OKA, Toshiharu) [JP/JP].  
今井康晴 (IMAI, Yasuharu) [JP/JP]; 〒162-0054 東京都新宿区河田町8番1号 学校法人 東京女子医科大学  
内 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号:

PCT/JP00/06129

(22) 国際出願日:

2000年9月8日 (08.09.2000)

(74) 代理人: 三枝英二, 外 (SAEGUSA, Eiji et al.); 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町1-7-1 北浜TNKビル Osaka (JP).

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

特願平11/255803 1999年9月9日 (09.09.1999) JP

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): グンゼ株式会社 (GUNZE LIMITED) [JP/JP]; 〒623-0011 京都府綾部市青野町膳所1番地 Kyoto (JP). 学校法人 東京女子医科大学 (TOKYO WOMEN'S MEDICAL UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒162-0054 東京都新宿区河田町8番1号 Tokyo (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

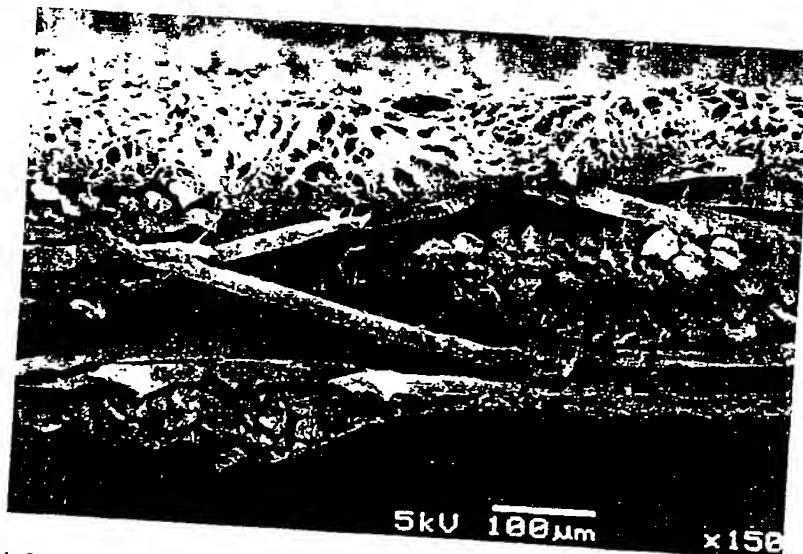
(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 森田真一郎 (MORITA, Shinichiro) [JP/JP]; 〒623-0051 京都府綾部市井倉新町石風呂1番地 グンゼ株式会社 研究開発部内

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

[続葉有]

(54) Title: MATERIALS FOR CULTURING CARDIOVASCULAR TISSUES AND METHOD OF TISSUTE REGENERATION

(54) 発明の名称: 心血管系組織培養用基材および組織再生法



(57) Abstract: Materials for culturing cardiovascular tissues wherein a foamed matter made of a bioabsorbable material is reinforced with a reinforcing member made of a bioabsorbable material.

[続葉有]

WO 01/17572 A1

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

生体吸収性材料からなる発泡体を生体吸収性材料からなる補強材によって強化した心血管系組織培養用基材。

## 明細書

## 心血管系組織培養用基材および組織再生法

## 技術分野

本発明は、生体吸収性高分子からなる基材の芯材として生体吸収性高分子からなる補強材を組み込むことによって得られた、組織適合性に優れた心血管系組織培養用基材、および、これを用いた人工血管、心臓弁、心膜などの心血管系組織再生方法に関する。

## 背景技術

例えば、血管の分野で人工血管として最も使用されているのは非吸収性高分子を用いた血管である。例えばゴアテックス製人工血管は臨床において最も一般的に使用される。これは物性的に優れているが、非吸収性であるために移植後長期にわたって異物が体内に残存する。また小児に使用した場合、成長に伴って大きくならないため改めて手術する必要がある。

これに対して近年Tissue Engineeringを用いた組織再生方法が試みられている。これは生体吸収性高分子からなる足場に組織の細胞を播種し、培養することによって、自己の組織を再生しようとする試みである。すでに皮膚(M.L.Cooper,L. F.Hansbrough,R.L.Spielvogel et.al. :In vivo optimization of a living dermal substitute employing cultured human fibroblasts on a biodegradable polyglycolic acid or polyglactin mesh. Biomaterials, 12:243-248,1991)や軟骨 (C.A.Vacanti,R.langer,et al:Synthetic polymers seeded with chondrocytes provide a template for new cartilage formation. Plast.Reconstr.Surg.,88:753-759,1991) については多くの研究例が報告されている。

同様に血管についても自己組織から再生できれば、抗凝固剤の使用の必要がなく、また自己組織であるため成長も期待できる。

本発明の目的は、細胞の接着性を十分に保持し、細胞増殖のための最適な足場となり、自己の組織が再生されるまでの期間、血流に対して耐性を有し、最終的には生体内に分解吸収される基材を提供することにある。

## 図面の簡単な説明

図1は、本発明の血管培養用基材の断面を示す写真である。

図2は、本発明の血管培養用基材の平面を示す写真である。

図3は、術後3ヶ月目の血管造影写真である。

#### 発明の開示

心血管系組織培養用基材として、基本的に最も必要とされる条件は播いた細胞が材料にしっかりつくことと血管が再生されたときには材料が吸収されていることの2点である。この条件に最も適した材料として発泡体が考えられる。

しかし血管で使用する場合もうひとつの条件として埋植後血管が再生するまでの期間、血流に耐えて強度を保たせなければならない。

本発明者は、細胞の接着性に優れ、増殖のための最適な足場となる、生体吸収性材料からなる発泡体を、同じく生体吸収性材料からなる補強材で強化することにより、上記課題が達成できることを見出した。

本発明は、下記の心血管系組織培養用基材および心血管系組織再生法を提供するものである。

項1. 生体吸収性材料からなる発泡体を生体吸収性材料からなる補強材によって強化した心血管系組織培養用基材。

項2. 生体吸収性材料が、ポリグリコール酸、ポリ乳酸(D、L、DL)、ポリカプロラクトン、グリコール酸-乳酸(D、L、DL)共重合体、グリコール酸-カプロラクトン共重合体、乳酸(D、L、DL)-カプロラクトン共重合体およびポリ(p-ジオキサノン)からなる群から選ばれる少なくとも1種である項1に記載の心血管系組織培養用基材。

項3. 発泡体が乳酸-カプロラクトン共重合体からなり、補強材がポリ乳酸である動脈再生用の項1に記載の心血管系組織培養用基材。

項4. 発泡体が乳酸-カプロラクトン共重合体からなり、補強材がポリグリコール酸である静脈再生用の項1に記載の心血管系組織培養用基材。

項5. 発泡体が乳酸-カプロラクトン共重合体からなり、補強材がポリ乳酸である心臓弁又は心膜再生用の項1に記載の心血管系組織培養用基材。

項6. 発泡体の孔径が約5～約100 $\mu$ mである項1に記載の心血管系組織培養用基材。

項7. 項1に記載の基材に細胞を播種し、該細胞を増殖することによって心血管系組織を再生することを特徴とする心血管系組織再生法。

項 8. 再生する心血管系組織が血管であることを特徴とする項 7 に記載の心血管系組織再生法。

項 9. 再生する心血管系組織が心臓弁であることを特徴とする項 7 に記載の心血管系組織再生法。

項 10. 再生する心血管系組織が心膜であることを特徴とする項 7 に記載の心血管系組織再生法。

項 11. 播種される細胞が、内皮細胞、平滑筋細胞及び線維芽細胞からなる群から選ばれる 2 種または 3 種の混合培養細胞である項 7 に記載の心血管系組織再生法。

本発明において、心血管系組織の再生は、心血管系組織培養用基材に細胞を播種し、その後生体内に埋植し、生体内で心血管系組織を再生するのが好ましい。

生体吸収性材料としては、ポリグリコール酸、ポリ乳酸 (D、L、DL)、ポリカプロラクトン、グリコール酸-乳酸 (D、L、DL) 共重合体、グリコール酸-カプロラクトン共重合体、乳酸 (D、L、DL) -カプロラクトン共重合体、ポリ(p-ジオキサノン) 等が挙げられる。

心血管系組織としては、血管、心臓弁、心膜などが挙げられる。

本発明の基材は、生体吸収性材料からなる発泡体を生体吸収性材料からなる補強材 (繊維状、不織布状、フィルム状) によって強化する。なお、発泡体と補強材を構成する生体吸収性材料の組み合わせは任意であるが、例えば血管の場合、発泡体として乳酸-カプロラクトン共重合体、補強材として動脈の場合ポリ乳酸、静脈の場合ポリグリコール酸の組み合わせが例示できる。更に、心臓弁、心膜の場合は発泡体として乳酸-カプロラクトン共重合体、補強材としてポリ乳酸の組み合わせが例示できる。

発泡体の孔径は細胞が適当に接着し、増殖すると同時に心血管系組織として移植した際に血液漏れしないことが好ましく、その孔径は通常 1mm 以下、好ましくは 5 ~ 100  $\mu$ m である。構造は心血管系組織が血管の場合には円筒形、心膜、心臓弁の場合には平面状であり、血管の場合、内径及び長さは目的とする血管に合わせて作製する。基材の厚みは吸収期間あるいは縫合のしやすさから決定され、通常 5mm 以下、好ましくは 500  $\mu$ m から 2mm である。

発泡体の作製方法としては、以下の方法が例示できる。

### (1) 凍結乾燥法

基材とするポリマー溶液を型に入れて凍結した後、凍結乾燥する。凍結温度、ポリマーの濃度によって種々の空孔径を有する発泡体を得られる（実施例に記載）。

### (2) 溶出法

水溶性物質を基材とするポリマー溶液に混合し、乾燥後、当該水溶性物質を水洗によって洗い流す。水溶性物質の粒子に応じた径を有する発泡体を得られる。本例においてはシュークロースが適当に使用できる。

補強材は基材となる発泡体より強度が大きい必要がある。繊維状、不織布状、フィルム状等から選択できる。

補強材は発泡体と一体になっていることが好ましく、その位置は内面、中心、外面のいずれでも可能であるが発泡体の内面は血管内皮細胞との接着に関与するため、中心あるいは外面が好ましいが、内面でも可能である。

播種する細胞としては、心血管系組織ではほぼ共通の細胞種を用いる。即ち、内皮細胞、平滑筋細胞、線維芽細胞で、これらの2種または3種の混合培養細胞が例示でき、混合培養細胞を使用して、組織構築を行う。

使用する細胞の培養条件、播種方法を以下に示す。

#### A. 細胞単離、細胞培養、細胞数増大

完全清潔下に採取した血管組織を細胞培養液に浸漬し、クリーンベンチ内でリン酸化生食を用いて洗浄する。次に、ペトリディッシュ上で外科メスを用いて単純な *explant technique* に準じて組織の裁断を行う。約  $1 - 2 \text{ mm}^2$  大の細組織片を均等にディッシュ上に分配し、約20分後、組織がディッシュ下面に強固に接着した後に培養液を加える。培養液は、Dulbecco's Modified Eagles Media (DMEM) に10%牛胎児血清と1%の抗生物質溶液（L-グルタミン  $29.2 \text{ mg/ml}$ 、ペニシリンG  $1000 \text{ u/ml}$ 、ストレプトマイシン硫酸塩  $10,000 \mu \text{ g/ml}$ ）を補填したものを使用する。内皮細胞と線維芽細胞の混合細胞は、5-7日後に、細胞が組織からディッシュ上に移動し始め、さらに1週間後には混合細胞コロニーが *explant* 組織片の周囲に形成される。その2-3週後に、前記混合細胞はディッシュ上でコンフルエントの状態を形成する。直ちに0.25%トリプシンにて *Passage* を行い、 $75 \text{ cm}^2$  の培養フラスコ上での培養を開始するが、概ねこのフラスコが *confluent* になると約二百万個の細胞を得たことになる。



5% CO<sub>2</sub>、21% O<sub>2</sub>の環境下で細胞培養を行い、 $1.0 \times 10^6$ 個の細胞数を得るまで培養を続ける。培養液は4-5日ごとに交換するが、予備実験の結果では細胞のdoubling timeは、約48時間である。尚、経過中の細胞数の算定はトリパンブルーによる古典的なexclusion法に従って行う。

#### B. 細胞隔離、内皮細胞純化

混合細胞がコンフルエントに達し、ある程度の細胞数が得られた段階で、以下の手順に従い、FACSを用いて混合細胞から内皮細胞を選別分離する。Biomedical Technologies社のDil-acetylated LDL(蛍光色素マーカー) (以下Dil-Ac-LDL) を混合細胞培養液中に1  $\mu$ g/mlの濃度で添加し、24時間のincubationを行う。このマーカーは内皮細胞、マクロファージに特有なスキャベンジャー経路を通過して細胞内に取り込まれる。24時間後にtrypsinizeを行い、混合細胞浮遊液を作成し、セルソーター(FACS machine: Bectin Dickenson社製) を使用してソートする。細胞は、その大きさと蛍光発光に基づいてDil-Ac-LDL陽性と陰性に選別される。分離後これらを別々に培養し、内皮細胞が二百万個になるまで継続する。

#### C. 組織構築

組織を構築する第1段階は、in vitroにおける細胞播種である。具体的には、生分解性の培養基材に約100万個/1 cm<sup>2</sup>のDil-Ac-LDL陰性の線維芽細胞を播種する。

濃縮細胞浮遊液のポリマー上への播種直後は、30-60分間培養皿上でクリーンベンチ内に放置し、その後約50 mlの培養液を添加する。培養液は基本的に毎日交換し、7日後、外科的移植の一日前に内皮細胞の細胞浮遊液(約二百万個)でさらなる播種を行い、この作業で単一層の内皮細胞化を図る。

上記のA. ~C. は、心臓弁、心膜、血管作製の際の細胞採取、培養、播種方法を例示するものである。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下、本発明を実施例を用いてより詳細に説明する。

##### 実施例1

##### ・血管再生用材料の作製

外径10mmのガラス製試験管にポリ-L-乳酸繊維からなる平織(写真)を円筒状にして2重にまきつけた。これを内径12mmの型枠内に設置し、間隙にL-乳酸-カプ

ロラクトンからなる共重合体 (50:50) のジオキサン溶液 (5%) を流し込み、凍結後凍結乾燥した。

取り出した円筒形人工血管は基材が発泡体構造で、心材に繊維状強化材が組み込まれた構造をしていた (図1, 図2)。

#### ・細胞の培養

皮膚小切開より約5mm長の末梢静脈片を完全清潔下に採取し、直ちに組織培養液に浸漬する。単純explant法をもちいて、細胞の単離を行った。細胞培養液は上述した一般的細胞培養液のDMEM液を使用し、2-3日ごとに培養液の交換を行った。

#### ・細胞の播種

培養した細胞を作製したマトリックスに1cm<sup>2</sup>あたり約100万個の内皮細胞と線維芽細胞の混合細胞を播種し、さらに表面が細胞によって被われるまで、約1週間培養を継続した。

#### 動物実験

上記で作製した人工血管を子犬の下大静脈に移植したところ、破裂閉塞は認められず、術後3ヶ月目の血管造影検査でも良好な開存が認められた (血管造影写真、図3)。さらに6ヶ月後に開胸したところ、移植部位に一致して自己血管の再生が認められた。

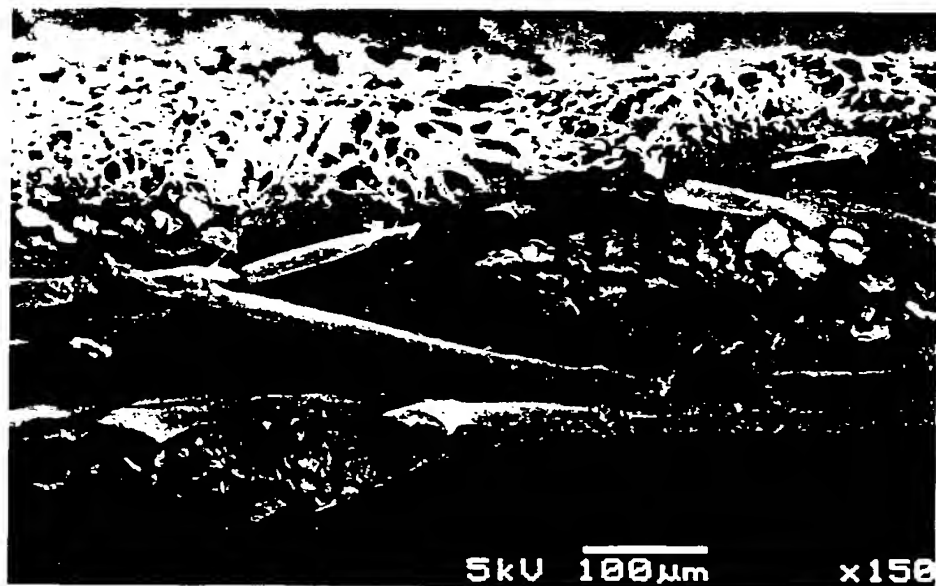
一方ポリ-L-乳酸繊維で強化しない材料は置換後1週間後に破裂し実験動物は突然死した。

## 請求の範囲

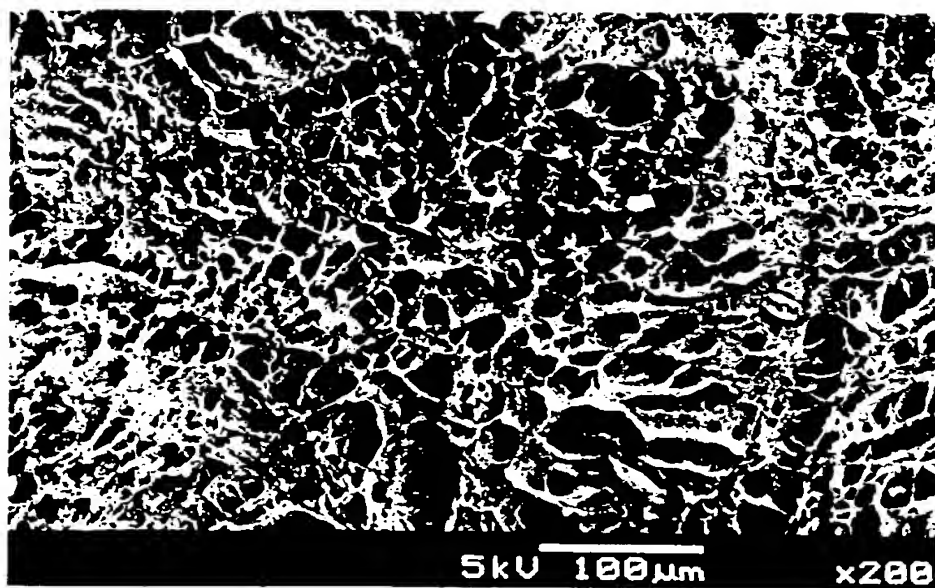
1. 生体吸収性材料からなる発泡体を生体吸収性材料からなる補強材によって強化した心血管系組織培養用基材。
2. 生体吸収性材料が、ポリグリコール酸、ポリ乳酸（D、L、DL）、ポリカプロラクトン、グリコール酸-乳酸（D、L、DL）共重合体、グリコール酸-カプロラクトン共重合体、乳酸（D、L、DL）-カプロラクトン共重合体およびポリ（ $\epsilon$ -ジオキサノン）からなる群から選ばれる少なくとも1種である請求項1に記載の心血管系組織培養用基材。
3. 発泡体が乳酸-カプロラクトン共重合体からなり、補強材がポリ乳酸である動脈再生用の請求項1に記載の心血管系組織培養用基材。
4. 発泡体が乳酸-カプロラクトン共重合体からなり、補強材がポリグリコール酸である静脈再生用の請求項1に記載の心血管系組織培養用基材。
5. 発泡体が乳酸-カプロラクトン共重合体からなり、補強材がポリ乳酸である心臓弁又は心膜再生用の請求項1に記載の心血管系組織培養用基材。
6. 発泡体の孔径が約5～約100  $\mu\text{m}$ である請求項1に記載の心血管系組織培養用基材。
7. 請求項1に記載の基材に細胞を播種し、該細胞を増殖することによって心血管系組織を再生することを特徴とする心血管系組織再生法。
8. 再生する心血管系組織が血管であることを特徴とする請求項7に記載の心血管系組織再生法。
9. 再生する心血管系組織が心臓弁であることを特徴とする請求項7に記載の心血管系組織再生法。
10. 再生する心血管系組織が心膜であることを特徴とする請求項7に記載の心血管系組織再生法。
11. 播種される細胞が、内皮細胞、平滑筋細胞及び線維芽細胞からなる群から選ばれる2種または3種の混合培養細胞である請求項7に記載の心血管系組織再生法。



*FIG. 1*



*FIG. 2*





.

.



2 / 2

*F I G. 3*





.

.





# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06129

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61L 27/48, 27/56, 27/58, C12N 5/06, 5/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61L 27/00-27/60, 33/00-33/18, C12N 5/00-5/28, 11/00-11/18

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), WPI (DIALOG)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP, 277678, A1 (Stichting Science Park Groningen), 10 August, 1988 (10.08.88), entire description, especially, Claims 1, 2, 6; Column 1; lines 1 to 4; the same column, line 45 to Column 2; line 52; examples 1 to 3, (Example I-III) & JP, 63-272355, A & AU, 8810376, A & NL, 8700113, E & NO, 8800193, A & DK, 8800209, A & FI, 8800147, A	1-6
Y	WO, 96/38188, A1 (Massachusetts Institute of Technology), 05 December, 1996 (05.12.96), entire description, especially, Claims 1, 3, 5; page 7; line 1 to page 8; line 24 & JP, 11-506364, A & US, 5766584, A & EP, 850073, A1 & AU, 9662928, A	1-6
Y	JP, 10-234844, A (Gunze Limited), 08 September, 1998 (08.09.98), entire description, especially, Claims 1, 2, 6; Column 2; lines 27 to 37; Column 3; lines 23 to 31; example 1 (Family: none)	1-6

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
"A" document defining the general state of the art which is not  
considered to be of particular relevance  
"E" earlier document but published on or after the international filing  
date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is  
cited to establish the publication date of another citation or other  
special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other  
means  
"P" document published prior to the international filing date but later  
than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or  
priority date and not in conflict with the application but cited to  
understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered novel or cannot be considered to involve an inventive  
step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered to involve an inventive step when the document is  
combined with one or more other such documents, such  
combination being obvious to a person skilled in the art  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
15 November, 2000 (15.11.00)

Date of mailing of the international search report  
28 November, 2000 (28.11.00)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06129

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP, 734736, A1 (Toyo Boseki K.K.), 02 October, 1996 (02.10.96), entire description, especially, page 5; lines 38 to 44; example, (Examples) & JP, 8-266613, A & CA, 2173508, A & US, 5723010, A & US, 5876451, A	1-5
A	JP, 5-269196, A (Jinkou Kekkan Gijutsu Kenkyu Center K.K.), 19 October, 1993 (19.10.93), entire description (Family: none)	1-6
A	JP, 5-76588, A (Jinkou Kekkan Gijutsu Kenkyu Center K.K.), 30 March, 1993 (30.03.93), entire description (Family: none)	1-6
A	WO, 84/00302, A1 (Rijk-Suniversiteit te Groningen), 02 February, 1984 (02.02.84), entire description & JP, 59-501300, A & EP, 118458, A1 & NL, 8202893, A & AU, 8317100, A & NO, 8401008, A & BR, 8307439, A & BR, 8307440, A & FI, 8401050, A & DK, 8401067, A & US, 4661530, A & DE, 3374116, G	1-6

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06129

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 7-11  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
They pertain to methods for treatment of the human body by surgery or therapy.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐  
☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
No protest accompanied the payment of additional search fees.



1  
2



## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61L 27/48, 27/56, 27/58, C12N 5/06, 5/08

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61L 27/00-27/60, 33/00-33/18, C12N 5/00-5/28, 11/00-11/18

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA(STN), REGISTRY(STN), MEDLINE(STN), WPI(DIALOG)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	EP, 277678, A1 (Stichting Science Park Groningen), 10. 8月. 1988 (10. 08. 88), 明細書全体の記載、特に、請求項1, 2, 6, 第1欄, 第1-4行, 同欄, 第45行-第2欄, 第52行, 実施例1-3 (Example I-III) & JP, 63-272355, A & AU, 8810376, A & NL, 8700113, E & NO, 8800193, A & DK, 8800209, A & FI, 8800147, A	1-6
Y	WO, 96/38188, A1 (Massachusetts Institute of Technology), 5. 12月. 1996 (05. 12. 96), 明細書全体の記載、	1-6

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

15. 11. 00

国際調査報告の発送日

28.11.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

高原 慎太郎

4C

9053

電話番号 03-3581-1101 内線 3452



C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	特に、請求項 1, 3, 5, 第 7 頁, 第 1 行—第 8 頁, 第 2 4 行 & JP, 11-506364, A & US, 5766584, A & EP, 850073, A1 & AU, 9662928, A	
Y	JP, 10-234844, A (グンゼ株式会社), 8. 9 月. 1 9 9 8 (0 8. 0 9. 9 8), 明細書全体の記載、特に、請求項 1, 2, 6, 第 2 欄, 第 2 7—3 7 行, 第 3 欄, 第 2 3—3 1 行, 実施例 1 (ファミリーなし)	1-6
Y	EP, 734736, A1 (Toyo Boseki K.K.), 2. 1 0 月. 1 9 9 6 (0 2. 1 0. 9 6), 明細書全体の記載、特に、第 5 頁, 第 3 8—4 4 行, 実施例 (Examples) & JP, 8-266613, A & CA, 2173508, A & US, 5723010, A & US, 5876451, A	1-5
A	JP, 5-269196, A (株式会社人工血管技術研究センター), 1 9. 1 0 月. 1 9 9 3 (1 9. 1 0. 9 3), 明細書全体の記載 (ファミリーなし)	1-6
A	JP, 5-76588, A (株式会社人工血管技術研究センター), 3 0. 3 月. 1 9 9 3 (3 0. 0 3. 9 3), 明細書全体の記載 (ファミリーなし)	1-6
A	WO, 84/00302, A1 (Rijk-Suniversiteit te Groningen), 2. 2 月. 1 9 8 4 (0 2. 0 2. 8 4), 明細書全体の記載 & JP, 59-501300, A & EP, 118458, A1 & NL, 8202893, A & AU, 8317100, A & NO, 8401008, A & BR, 8307439, A & BR, 8307440, A & FI, 8401050, A & DK, 8401067, A & US, 4661530, A & DE, 3374116, G	1-6

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 7-11 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、

人の身体の手術又は治療による処置方法に該当する。

2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。



•

,

